

*Tiina Palomäki*  
FT  
Erikoistutkija, Fimea

*Pekka Kallio*  
FT, dosentti  
Erikoistutkija, Fimea

© Gettyimages/ from2015

# Geenitestit uusien lääkehoitojen kehityksessä ja kohdennuksessa

Ensimmäiset kasvaimen alkuperästä riippumattomat geenimarkkeriin perustuvat syövän läkehoidot on hyväksytty.

**M**ikä lääke syöpäpotilaalle, jolla on tällainen geneettinen muutos tai biomarkeriprofiili? Kuinka tunnistaa potilas, joka voisi hyötyä tästä uudesta ja kalliista lääkkeestä mahdollisimman suurella todennäköisyydellä? Tulemme jatkossa törmäämään yhä useammin näihin kysymyksiin.

Markkinoilla olevat syöpälääkkeet on perinteisesti kehitetty histologisesti määriteltuihin kasvaintyyppeihin. Nykyään hyvin suuri osa uusista syöpälääkkeistä kohdistetaan kuitenkin tiettyihin syöpätyyppeihin erilaisten

genomi- ja biomarkeritestien avulla. Muiden muassa esimerkiksi BRAF-, EGFR- ja ALK-geenimuutoksiin perustuvia kohdennettuja täsmälääkkeitä on jo markkinoilla ja kliinisessä käytössä, joista esimerkkejä on **taulukossa 1**.

Uusimpana markkinoille ovat tulossa lääkkeet, joiden käyttö perustuu ainoastaan biomarkkereihin – syövän alkuperäkudoksesta riippumatta (tissue agnostic). Yhdysvalloissa esimerkkejä tällaisista lääkkeistä on jo kliinisessä käytössä. Pembrolizumab sai ensimmäisenä myyntiluvan

tiettyjä geenimuutoksia ilmentävien syöpätyyppien hoitoon riippumatta elimestä, josta syöpä on lähtöisin. Larotrekiniibi hyväksyttiin juuri kiinteiden kasvainten hoitoon, joissa on NTRK-geenifuusio. Myös Euroopan lääkevirasto arvioi parhaillaan useampia tällaisia niin sanottuja tissue agnostic -lääkeaihoita.

### Geenitestit ja lääkekehitys

Geenitestin tarkoituksena on löytää potilaat, jotka suurella todennäköisyydellä saavat vasteen hoidolle, ja toisaalta tunnistaa potilaat, joiden hyötyminen kyseisestä, kenties kallistakin lääkkeestä on hyvin epävarmaa. Tiettyjen geenimuutosten tiedetään ennustavan vastetta kohdennettuun lääkehoitoon syöpätyypistä riippumatta, ja siten geenitestien avulla voidaan uutta täsmälääkettä kehitettäessä valikoida tutkimuksiin niitä potilaita, jotka todennäköisimmin tulisivat hyötymään hoidosta.

Geenitestejä voidaan hyödyntää lääkekehityksessä jo varhaisesta ensimmäisen vaiheen kliinisestä tutkimuksesta alkaen valikoimalla tietyn geneettisen muutoksen omaavat potilaat niin sanottuun koritut-

mukseen, jossa tutkitaan kohdennetun hoidon vaikutusta eri kudoksista peräisin olevissa syöpätyypeissä. Koritutkimuksen perusteella hoito voidaan kohdentaa tarkemmin niihin syöpätyyppeihin, joissa potilaat ovat saaneet vasteen, ja valita vaiheen 3 tutkimukseen niitä potilaita, jotka todennäköisemmin saavat vasteen tutkittavalle lääkkeelle.

Geenitesteihin liittyvät testimenetelmät (ns. companion diagnostics), joilla hoidettavat potilaat valikoidaan, ovat olennainen osa lääkevalmisteen hyväksymismenettelyä. Testit voidaan hyväksyä osana myyntilupaa tai voidaan käyttää paikallisesti kehitettyjä omia menetelmiä.

Geenitestien tekeminen on kustannustehokasta syövässä, joissa on ennustettavia niin sanottuja hot spotteja. Esimerkiksi melanoomissa lähes puolella potilaista on aktivoiva B-Raf-mutaatio, ja näistä jopa 90 %:lla on V600E-mutaatio. Koska B-Raf on melanoomassa ajurimutaatio, monet näistä potilaista saavat hyvän vasteen vemurafenibilille, joka on kohdennettu tähän seriini-treoniinikinaasin mutaatioon. Melanoomassa hoidon osumatarkkuus on hyvä, sillä

jopa 80 % potilaista saa vasteen. Kolo- rektaalisyövässä samaa B-raf-mutaatiota kantavien potilaiden hoitovaste on kuitenkin alle 5 %. Tämä selittyy sillä, että kolorektaalisyövässä B-raf ei olekaan ajurimutaatio, vaan syöpäsolut ovat kehittäneet lisäksi muita, B-raf-signaalin alavirrassa olevia ja ylitseajavia muutoksia. Kokonaisuus siis ratkaisee tässäkin.

### Pembrolitsumabi – ensimmäinen biomarkkeriin perustuva lääkehoito

Ensimmäinen pelkkään biomarkkeriin perustuva lääke oli FDA:n vuonna 2017 hyväksymä pembrolitsumabi. Se hyväksyttiin nopeutetussa käsittelyssä sellaisten kiinteiden kasvainten hoitoon, joille leikkaushoito ei sovellu tai jotka ovat levinneitä, ja jotka ilmentävät MSI-H (microsatellite instability high)- tai dMMR (mismatch repair deficient) -biomarkkereita. Myyntilupa johtaneissa yksihäaraissa kliinisissä tutkimuksissa oli yhteensä 149 aikuis- ja lapsipotilasta. Kokonaisvasteprosentti (ORR) oli 39,6 %, ja pitkäaikaisen yli kuusi kuukautta kestäväen vasteen saavutti 78 % niistä, jotka saivat vasteen pembrolitsumabilille. Geneettisten muutosten

Taulukko 1. Geenimuutoksiin perustuvia kohdennettuja täsmälääkkeitä.

Lääke	Geenimuutos	Syöpätyyppi
Gefitinibi	EGFR	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
Imatinibi	ABL1 KIT PDGFRA	Akuutti lymfoblastileukemia, krooninen myeloinen leukemia Ruoansulatuskanavan stroomakasvain Myeloproliferatiivinen neoplasia
Kritsotinibi	ALK1	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
Lapatinibi	ERBB2 (HER2)	Rintasyöpä
Larotrekiniibi	NTRK geenifuusiot	Kiinteät kasvaimet, joissa ko. geenimuutos
Pembrolitsumabi	MSI-H, dMMR	Kiinteät kasvaimet, joissa ko. geenimuutos
Pertutsumabi	ERBB2 (HER2)	Rintasyöpä
Setuksimabi	KRAS, NRAS	Paksusuolisyöpä
Trastutsumabi	ERBB2 (HER2)	Rintasyöpä
Vemurafenibi	BRAF	Melanooma

# Fimea mukana Lääkäripäivillä 2020

Fimean lääkehakua kehitetään parhaillaan, ja ajantasainen tieto lääkkeiden saatavuudesta on jatkossa helposti tarjolla. Myös Sic!-lääketietolehti uudistuu.

Tule kuulolle!

TERVETULOA  
TAPAAMAAN FIMEAN  
ASiantuntijoita  
LÄÄKÄRIPÄIVILLE!

tunnistaminen perustuu paikallisesti kehitettyihin testimenetelmiin.

## Larotrekiniibi – geenifuusioihin kohdistuva lääke

Marraskuussa 2018 jo toinen syöpälääke sai myyntiluvan FDA:lta biomarkkeriin perustuen syövän alkuperäkudoksesta riippumatta. Larotrekiniibi on NTRK-geenifuusioihin kohdennettu lääke sekä aikuisten että lasten kiinteisiin kasvaimiin, joihin ei ole enää muita vaihtoehtoisia hoitoja. NTRK-geenifuusioissa geenit, jotka koodittavat neurotropiinireseptoreita TRKA, TRKAB ja TRKC ovat fuusioituneet, ja tämän seurauksena muuttuneet onkogeneiksi. Onkogeeniset NTRK-fuusiot ovat harvinaisia, mutta syntyessään ne muuttuvat pysyväisluonteisesti aktiiviseksi ja tuottavat solun sisään kasvutekijäsignaalia toimien näin syövän ajurina.

Mielenkiintoista ja tyypillistä on, että myyntilupa yksilöllistetyille hoidoille voidaan saada tutkimuksilla, joiden potilasmäärät ovat poikkeuksellisen pieniä. Esimerkiksi larotrekiniibin FDA:n myyntilupaan johtaneessa tutkimuksessa oli yhteensä 55 potilasta (lapsia ja aikuisia), joilla kaikilla oli NTRK-fuusio ja joiden syöpä oli metastoitunut tai muutoin hoitojen ulottumattomissa. Yksihaaraisessa tutkimuksessa larotrekiniibilla saavutettiin 75 %:n kokonaisvaste potilaille, ja useat vasteet olivat pitkäkestoisia (yli 6 kk).

## Haasteita yhä

Kasvainten uuden sukupolven sekvensointi on isommissa syöpäkeskuksissa jo rutiinia. Tämän ansiosta on mahdollista saada tarkempi kuva potilaan syövän tilanteesta sekä valita potilaalle parhaiten sopiva hoito. Jokainen syöpä on kuitenkin erilainen. Esimerkiksi immunoterapioiden vasteen ennustaminen on osoittautunut haasteelliseksi: PD-L1:n immunohistokemiallisissa määrityksissä vasta-aineita on käytössä useita, ja niiden toimivuuksissa on pieniä eroja. Myös kriteerit ja raja-arvot voivat olla erilaisia eri kasvainhistologioille. On siis muistettava, että yhden määrityksen käyttäminen saattaa antaa sekä vääriä positiivisia että vääriä negatiivisia ennusteita PD-1-vasta-aineiden toimivuudesta. Jatkossa näihin määrittäisiin tullaan ottamaan useampia markkereita, mikä parantaa hoitojen onnistumistodennäköisyyttä. Myös testimenetelmien luotettavuus ja validointi ovat tärkeitä, jotta hoidot pystytään kohdistamaan oikeille potilaille.

Samoin tietomme yksittäisten geenimuutosten ja biomarkkerien merkityksestä syöpähoitojen kohdennuksessa on yhä puutteellista. Tällöin on myös riski, että potilas, joka saattaisi saada vasteen, jää hoitamatta. ●

## KIRJALLISUUTTA

- Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for human use. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

